

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-40766

(P2003-40766A)

(43) 公開日 平成15年2月13日 (2003.2.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 9/12		A 6 1 K 9/12	4 C 0 6 6
A 6 1 H 35/04		31/045	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/045		47/04	4 C 0 9 4
47/04		A 6 1 M 3/00	N 4 C 2 0 6
A 6 1 M 3/00		A 6 1 P 11/02	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-225591 (P2001-225591)

(22) 出願日 平成13年7月26日 (2001.7.26)

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(71) 出願人 301051194

ノバルティス コンシューマー ヘルス

エスエー

スイス国, ルート デ レトラ, 1260 ニ

ヨン

(74) 代理人 100095588

弁理士 田沼米 登 (外1名)

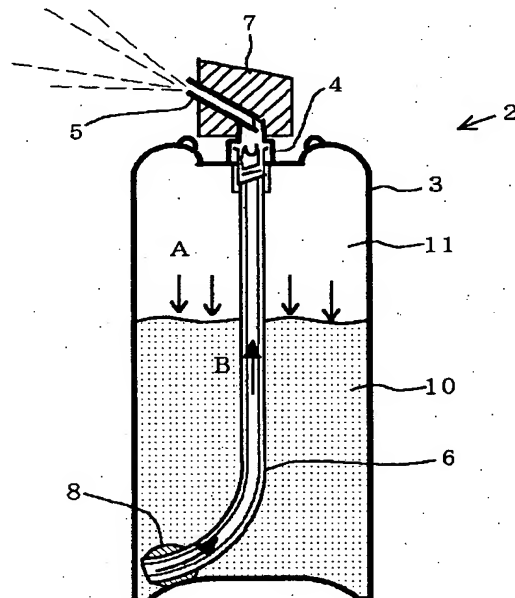
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鼻腔内洗浄具

(57) 【要約】

【課題】 鼻腔内を、アレルギーが溶出しにくい低 pH で洗浄し、かつ、洗浄後には速やかに鼻腔内を本来の pH に正常化することのできる鼻腔内洗浄具を提供する。

【解決手段】 鼻腔内洗浄具 1 が、エアゾール容器 2 に鼻腔内洗浄液 10 と炭酸ガス 11 を充填したものからなり、エアゾール容器 2 に充填する前の鼻腔内洗浄液 10 の pH が 5.5 ～ 8 であり、炭酸ガス 11 の充填量が、100 g の鼻腔内洗浄液 10 に対して 0.025 ～ 1 g である。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 エアゾール容器に鼻腔内洗浄液と炭酸ガスが充填されている鼻腔内洗浄具であって、エアゾール容器に充填する前の鼻腔内洗浄液のpHが5.5～8であり、炭酸ガスが、100gの鼻腔内洗浄液に対して0.025～1g充填されている鼻腔内洗浄具。

【請求項2】 エアゾール容器から噴出した直後の鼻腔内洗浄液のpHが4～5であり、炭酸ガス揮散後の鼻腔内洗浄液のpHが5.5以上である請求項1記載の鼻腔内洗浄具。

【請求項3】 鼻腔内洗浄液がセドロールを含有する請求項1又は2記載の鼻腔内洗浄具。

【請求項4】 炭酸ガスの溶存によりpH4～5に調整されており、炭酸ガスの揮散後にpH5.5以上となる鼻腔内洗浄液。

【請求項5】 セドロールを含有する請求項4記載の鼻腔内洗浄液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、鼻腔内洗浄液へ炭酸ガスを溶存させることによってエアゾール容器から噴出した直後の鼻腔内洗浄液のpHを4～5に調整し、それにより花粉アレルギーの溶出を防止しつつ鼻腔内洗浄を可能とすると共に、洗浄後速やかに鼻腔内を本来のpHに正常化する鼻腔内洗浄具に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、アレルギー性鼻炎や花粉症等の症状は、くしゃみ、鼻水、鼻づまり等であり、これらの症状は花粉、ハウスダスト、ダニ等のアレルギーが鼻腔内粘膜へ付着することによって引き起こされる。これらの症状が顕著に発現すると、患者は多大な苦痛や不快感を被るため、従来からこれらの諸症状を緩和し、あるいは除去するため、内服薬、点鼻薬等の薬剤の投与や、花粉、ハウスダスト、ダニ等のアレルギーや鼻水を洗い流す鼻腔内洗浄等の各種対処法が試みられている。

【0003】しかしながら、内服薬や点鼻薬等の薬剤の投与には、別のアレルギー症状が引き起こされる危険性がある。また、内服薬には、眠気や喉の乾き等の副作用があり、点鼻薬には常習性により薬効がなくなる等の副作用がある。

【0004】一方、耳鼻咽喉科領域では鼻腔内洗浄がなされている。鼻腔内に付着した花粉、ハウスダスト、ダニ等を速やかに除去すると、花粉症や、ハウスダスト、ダニ等によるアレルギー症状の発症を抑制でき、また、これらの症状を緩和できることが知られている。鼻腔内洗浄は、薬物の有効性を高め、薬物の使用を抑えるためにも有効である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところで、花粉粒子は、強固な外壁と内膜に覆われ、アレルギーとなるタン

パク質は外壁表面と内膜に覆われた花粉内容物中に存在する。外壁表面のアレルゲンは中性から弱アルカリ性領域で容易に溶出し、花粉外壁も中性から弱アルカリ性領域で容易に破裂する性質を有する。

【0006】しかしながら、従来の鼻腔内洗浄は、生理食塩水（pH6付近）を用いてなされるため、鼻腔内洗浄中にアレルゲンの溶出が促進され、洗浄が不十分な場合には、残留したアレルゲンによってアレルギー症状がかえって強くなるという問題があった。

【0007】このような事態を防ぐため、例えば、特開平7-258070号公報には、鼻腔内のpHを弱酸性に保ち、鼻腔内に侵入した花粉からのアレルゲンの溶出を抑制するために、pH3.5～5.5のO/W型エマルジョンタイプの鼻洗浄剤が提案されている。しかしながら、この鼻洗浄剤によれば、本来pH7～8に維持されている鼻腔内のpHを長時間低く保つことになるので、安全性が不十分となる。

【0008】また、特開2000-109425号には、分子内に炭素数3～18のアルキレン部分を有する水溶性の花粉破裂防止剤を含有する粘膜用洗浄剤が提案されているが、花粉の外壁表面に存在するアレルゲンの溶出は抑制できないという問題があった。

【0009】このような従来の技術の問題に対し、本発明は、鼻腔内を、アレルゲンが溶出しにくい低pHで洗浄し、かつ、洗浄後には速やかに鼻腔内を本来のpHに正常化することのできる新たな鼻腔内洗浄液と鼻腔内洗浄具を提供することを目的とし、さらにそのような鼻腔内洗浄液又は鼻腔内洗浄具であって、鼻腔内洗浄後にリラックス感を高められるものの提供を目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者は、エアゾール容器に所定量の鼻腔内洗浄液と炭酸ガスを充填して炭酸ガスを鼻腔内洗浄液に溶存させ、鼻腔内洗浄液のpHを弱酸性に調整し、それを鼻腔内に噴射して鼻腔内洗浄をすると、洗浄時に花粉からアレルゲンが溶出することを抑制でき、しかも洗浄後には、鼻腔内に残留した洗浄液から溶存炭酸ガスが空气中に揮散するので、洗浄液のpHが速やかに上昇し、鼻腔内を本来のpHに正常化できることを見出した。

【0011】即ち、本発明は、エアゾール容器に鼻腔内洗浄液と炭酸ガスが充填されている鼻腔内洗浄具であって、エアゾール容器に充填する前の鼻腔内洗浄液のpHが5.5～8であり、炭酸ガスが、100gの鼻腔内洗浄液に対して0.025～1g充填されている鼻腔内洗浄具を提供する。

【0012】また、本発明は、炭酸ガスの溶存によりpH4～5に調整されており、炭酸ガスの揮散後にpH5.5以上となる鼻腔内洗浄液を提供する。

【0013】

【発明の実施の形態】図1は、本発明の一態様の鼻腔名

洗浄具1の断面図である。この鼻腔内洗浄具1は、エアゾール容器2に鼻腔内洗浄液10を充填し、pH調整剤かつ噴射剤として炭酸ガス11を充填し、さらに噴射剤として窒素、空気等も充填したものである。

【0014】このエアゾール容器2は、耐圧容器3にエアゾール吐出用バルブ4を備えたものである。エアゾール吐出用バルブ4の一端（噴射孔側）にはノズル5が設けられ、他端（容器内部側）にはディップチューブ6が接続され、上部には、アクチュエータ7が設けられている。ディップチューブ6の非ノズル側端部には、必要に応じて重り8が取り付けられる。

【0015】耐圧容器3としては、アルミニウム、スチール等からなる耐圧外筒缶やPET等からなる樹脂容器を使用することができる。耐圧外筒缶を使用する場合、必要に応じてその内面を保護するために、エポキシフェノール、ポリアミドイミド等の樹脂でコートしてもよい。

【0016】ノズル5としては、先端部を容易に鼻腔内に挿入できるように、先端部の直径を10mm以下とすることが好ましい。また、鼻腔内を傷つけることなく先端部を挿入できるように、ノズル5の先端形状は、略球形とすることが好ましい。

【0017】このエアゾール容器2では、アクチュエータ7を押下げると、炭酸ガス11の圧力（矢印A）によって鼻腔内洗浄液10がディップチューブ6を通り（矢印B）、ノズル5から噴射される。

【0018】鼻腔内洗浄液10としては、それをエアゾール容器に充填する前のpHが5.5～8、好ましくは5.5～7である、生理食塩水、グリセリン水溶液等を使用する。このようなpHに調整するため、リン酸、フタル酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸等とその塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）からなるpH調整剤を適宜用いることができる。

【0019】鼻腔内洗浄液10には、鼻腔内洗浄後にリラックス感を得られるようにする点から、セドロールを含有させることが好ましい。これは、本発明者らが、ストレスを感じている被験者に、セドロールを含有させた鼻腔内洗浄液を用いて鼻腔内洗浄を行い、その1時間後に脳波による感性スペクトル解析（Musha, T. et al, Emotion spectrum analysis method (ESAM) for monitoring the effects of arttherapy applied on demented patients, Cyber psychology & behavior, 3441-3446 (2001)）を行った結果、リラックス感が改善されていることを見出したことに基づく。

【0020】セドロールは、エタノール等のアルコール類、グリセリン等の多価アルコール類、液体状の香料等に予め溶解させ、適宜、乳化剤等の分散剤を用いて鼻腔内洗浄液10に配合し、溶解又は微分散状態で用いる。

【0021】鼻腔内洗浄液10におけるセドロールの濃度は、好ましくは0.001～2重量%、より好ましく

は0.001～1重量%、さらに好ましくは0.001～0.5重量%である。通常、セドロールの濃度が0.001重量%よりも低いと十分な添加効果を得られず、2重量%を超えると分散が困難となる。

【0022】また、セドロールと共に、0.001～0.5重量%のメントールを用いると、鼻腔内洗浄後のリラックス感を向上させることができるのでより好ましい。

【0023】この他、鼻腔内洗浄液10には、通常鼻腔内洗浄液に配合されている等張化剤（塩化ナトリウム、グリセリン等）、保存料（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラベン類等）、香料（ユーカリプトール等の単品香料及び、ペパーミント、スベアミント、ペニーロイヤルミント、タイム、ユーカリ等の天然香料等）、安定化剤（メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、分散剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、リン脂質、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等）を配合することができる。また、点鼻薬に用いられる薬剤、例えば、（1）くしゃみや鼻水の改善のため、ヒスタミン遊離抑制効果や抗ヒスタミン効果等の生理活性を有する薬剤（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、フマル酸エメダスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメジン、塩酸シクロヘプタミン、メキタジン、テルフェナジン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、ペミロラストカリウム、フマル酸ケトチフェン、オキサトミド、塩酸アゼラスチン、ユーカリエキス等）、（2）鼻づまりの改善のため、血管収縮効果等の生理活性を有する薬剤（硝酸ナファゾリン、硝酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニレフリン、塩酸トラマゾリン、エピネフリン等）、（3）鼻粘膜をコートし、鼻粘膜とアレルゲンや刺激誘引物質との接触を阻害する薬剤（カラギーナン等の水溶性高分子、シリコン油等）、（4）局所麻酔剤（塩酸リドカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン等）、（5）抗炎症剤（サリチル酸メチル、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸塩、ビタミンC等）、（6）殺菌剤（塩化セチルピリジウム、塩化デカリニウム等）等を配合することができる。

【0024】鼻腔内洗浄液10の浸透圧については、鼻腔内を洗浄する目的から、生理食塩水の浸透圧に対する浸透圧比を0.6～1.5の範囲に調整することが望ましい。

【0025】エアゾール容器2における炭酸ガス11の

充填量は、100gの鼻腔内洗浄液10に対して、0.025～1gとし、好ましくは0.05～0.5gとする。特に、エアゾール容器2から噴出した直後の鼻腔内洗浄液10のpHが4～5、好ましくは4.0～4.7となるように充填量を調整し、かつ、エアゾール容器から噴出して炭酸ガスが揮散した後の鼻腔内洗浄液のpHが5.5以上となるように、より具体的には、エアゾール容器から噴出した鼻腔内洗浄液を薄膜状態で10分間放置した後のpHが5.5以上、好ましくはpH5.5～7となるように充填量を調整することが好ましい。これにより、鼻腔内洗浄時のアレルギーの溶出を抑制することができ、また、鼻腔内洗浄後には、洗浄液中に溶存していた炭酸ガスが揮散し、速やかに鼻腔内を本来のpHに正常化することができる。これに対して、100gの鼻腔内洗浄液10に対する炭酸ガスの充填量が0.025gよりも少ないと、エアゾール容器から噴出した直後の鼻腔内洗浄液のpHが5よりも大きくなるため、鼻腔内洗浄時のアレルギーの溶出を十分に抑制することができず、反対に1gよりも多いと鼻腔内洗浄時に鼻粘膜に刺激が感じられるようになる。

【0026】ところで、エアゾール容器においては、一般に0.4MPa以上の噴射圧（ゲージ圧）が必要とされる。エアゾール容器の容積にもよるが、炭酸ガスの充填量を上述の範囲とする場合、通常、炭酸ガスだけでは必要な噴射圧を得られない。そこで、本発明においては、上述の炭酸ガスに加えて、噴射圧の調整のために、空気、窒素、不活性ガス等を充填してもよい。炭酸ガス11と、空気、窒素等は各々別個にエアゾール容器2に充填してもよいし、所定量を予め混合した混合ガスの状態で充填してもよい。

【0027】本発明の鼻腔内洗浄液は、上述のエアゾール容器2内に充填された鼻腔内洗浄液10のように、炭酸ガスが溶存することによりpHが4～5に調整され、炭酸ガスの揮散後にpH5.5以上となるものであるが、保管中に炭酸ガスの溶存を維持できる限り、例えば、密栓可能な耐圧性のガラス瓶、金属缶、金属ボトル等に保存し、使用時にはエアゾール容器以外の鼻腔内洗浄具で用いてもよい。

【0028】

【実施例】試験例1～9

エアゾール容器に鼻腔内洗浄液と共に充填する炭酸ガスが、鼻腔内洗浄液のpHと鼻腔刺激に及ぼす影響を調べるために、以下のように試験液を調製し、評価した。なお、本試験例以降、圧力表示は全てゲージ圧を意味する。

【0029】(1)試験液の調製

吐出用バルブを備えたエアゾール容器（容積177mL）の内部を約-0.07MPaに減圧し、そこに生理食塩水100gを吐出用バルブから充填した。次いで、炭酸ガスを種々の充填量で吐出用バルブから充填し、よく振って炭酸ガスを溶解させ、さらに窒素ガスを充填して圧力を0.7MPaに調整した。

【0030】(2)評価方法

次のように、エアゾール容器から試験液を噴出させた直後と10分後のpHの測定、パネラーによる官能試験、及び花粉からの溶出蛋白量の測定を行った。・噴出直後のpH測定：エアゾール容器から試験液約5gを噴出させ、その噴出させた試験液のpHをpHメータで測定した。

・10分後のpH測定：25×35cmのガラス製の容器に試験液約5gをほぼ均一に噴出させ、25℃で10分間放置し、試験液を回収してそのpHをpHメータにより測定した。

・パネラーによる評価：26～45歳の30名のパネラーが、エアゾール容器から試験液約4gを鼻腔内に噴出させて鼻腔内洗浄を行った際の鼻腔刺激の評価値を次の基準で得、その加重平均値を鼻腔内刺激値とした。

- 1…全く刺激がない
- 2…かすかに刺激を感じる
- 3…やや刺激を感じる
- 4…強く刺激を感じる
- 5…非常に強く刺激を感じる

・花粉からの溶出蛋白量の測定：スギ花粉10mgを、エアゾール容器から噴出させた直後の試験液1mLに分散し、37℃で5分間インキュベートした後、試験液に溶出した蛋白量をPIERCE社製Protein Assayを用いて測定した。

【0031】(3)評価結果

表1に評価結果を示す。表1から、生理食塩水100gに対する炭酸ガス充填量を0.025g以上とすると噴出直後の試験液のpHが5以下となり、花粉からの蛋白質の溶出を抑えられることがわかる。また、炭酸ガス充填量を0.025g～1gとすると、噴出直後の試験液のpHが4～5の範囲にあり、かつ噴出から10分後のpHが5.5以上となることから、鼻腔内のpHを速やかに正常化できることがわかる。さらに、炭酸ガス充填量を0.025g～0.5gとすると、鼻腔刺激が少ないので、より好ましいことがわかる。

【0032】

【表1】

試験例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
炭酸ガスの									
充填量(g)	0	0.01	0.025	0.05	0.01	0.25	0.5	1	1.5
炭酸ガス充填時の									

圧力(MPa)	-0.070	-0.065	-0.060	0.059	-0.030	0.004	0.096	0.291	0.482
窒素ガスの 充填量(g)	0.633	0.623	0.617	0.605	0.571	0.506	0.478	0.367	0.250
窒素ガス充填後の 圧力(MPa)	0.690	0.686	0.686	0.674	0.683	0.694	0.679	0.690	0.690
噴出直後pH	5.7	5.6	4.9	4.8	4.6	4.4	4.3	4.2	4.1
10分後pH	5.7	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.5	5.2
鼻腔内刺激値	1.10	1.13	1.13	1.20	2.03	2.13	2.50	3.10	4.80
花粉からの溶出蛋白量 ($\mu\text{g/mL}$)	164	159	101	92	90	82	77	79	78

(表注) 圧力の表記中、一符号は、減圧を表す。

【0033】試験例10~11
セドロールの添加効果を調べるために、以下のように試験液を調製し、評価した。

【0034】(1)試験液の調製
吐出用バルブを備えたエアゾール容器(容積177mL)の内部を約-0.07MPaに減圧し、そこに表2

の組成の洗浄液100gを吐出用バルブから充填し、さらに窒素ガスを充填して圧力を0.7MPaに調整した。

【0035】
【表2】

	(単位: g)	
	試験例10	試験例11
塩化ナトリウム	0.9	0.9
セドロール	—	0.005
ポリヒジレン(20)ソルビタンモノオレート	0.1	0.1
プロピレングリコール	0.5	0.5
精製水	98.5	98.495

【0036】(2)評価方法
(2-1)26~45歳の8名の被験者が、エアゾール容器から試験液約4gを鼻腔内に噴出させて鼻腔内洗浄を行った後の清涼感、リラックス感を次の基準で得、その加重平均値を評価値とした。

清涼感 1…清涼感がない
2…やや清涼感がある
3…清涼感がある
リラックス感 1…リラックス感がない
2…ややリラックス感がある
3…リラックス感がある

【0037】(2-2)脳波による感性スペクトル解析

	試験例10	試験例11
清涼感	1.9	2.4
リラックス感	1.2	2.6
感性スペクトル解析	試験例11は試験例10に対して有意な改善あり	

【0040】実施例1
本発明の一態様として、次のように鼻腔内洗浄具を製造した。

【0041】まず、次の組成の洗浄液を調製した。

【0042】洗浄液組成(重量%)

塩化ナトリウム 0.900
塩化ベンザルコニウム 0.004
メントール 0.005
精製水 99.091

前述の脳波による感性スペクトル解析を行った。測定結果の統計解析は、分散分析の多重比較検定によった。

【0038】(3)評価結果
表3に評価結果を示す。表3から、セドロールを添加することによるリラックス感の改善が認められる。

【0039】
【表3】

【0043】一方、吐出用バルブを備えたエアゾール容器(容積177mL)の内部を約-0.07MPaに減圧し、そこに上述の洗浄液100gを吐出用バルブから充填した。次いで、炭酸ガス0.2gを吐出用バルブから充填し、よく振って炭酸ガスを溶解させ、さらに窒素ガスを充填して圧力を0.7MPaに調整した。

【0044】実施例2
次の組成の洗浄液を使用し、炭酸ガスの充填量を0.1g(窒素ガス充填後の圧力0.7MPa)とする以外

は、実施例1と同様にして本発明の一態様の鼻腔内洗浄具を製造した。

【0045】洗浄液組成（重量%）

グリセリン	3.310
塩化ベンザルコニウム	0.004
メントール	0.005
ユーカリプトール	0.020
精製水	96.661

【0046】実施例3

次の組成の洗浄液を使用し、炭酸ガスの充填量を0.3g（窒素ガス充填後の圧力0.7MPa）とする以外は、実施例1と同様にして本発明の一態様の鼻腔内洗浄具を製造した。

【0047】洗浄液組成（重量%）

塩化ナトリウム	0.700
パラベン	0.050
メントール	0.008
ユーカリプトール	0.020
ポリキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート	0.050
精製水	99.172

【0048】実施例4

次の組成の洗浄液を使用し、炭酸ガスの充填量を0.3g（窒素ガス充填後の圧力0.7MPa）とする以外は、実施例1と同様にして本発明の一態様の鼻腔内洗浄具を製造した。

【0049】洗浄液組成（重量%）

塩化ナトリウム	0.900
---------	-------

塩化ベンザルコニウム	0.004
メントール	0.008
ユーカリプトール	0.020
セドロール	0.005
ポリキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート	0.050
精製水	99.013

【0050】

【発明の効果】本発明によれば、鼻腔内を、アレルギーが溶出しにくい低pHで洗浄し、かつ、洗浄後には速やかに鼻腔内を本来のpHに正常化することができる。さらに、本発明において鼻腔内洗浄液にセドロールを含有させると、鼻腔内洗浄後のリラックス感を高めることができる。

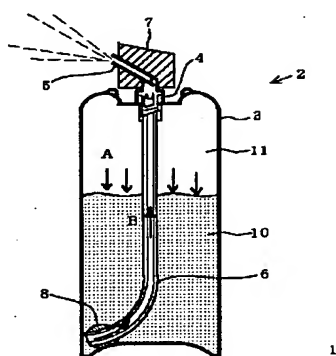
【図面の簡単な説明】

【図1】 鼻腔内洗浄具の断面図である。

【符号の説明】

- 1 鼻腔内洗浄具
- 2 エアゾール容器
- 3 耐圧容器
- 4 エアゾール吐出用バルブ
- 5 ノズル
- 6 ディップチューブ
- 7 アクチュエータ
- 8 重り
- 10 鼻腔内洗浄液
- 11 炭酸ガス

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A61P 11/02

識別記号

F I

A61H 33/04

テーマコード(参考)

Q

(72)発明者 沖坂 浩一
東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会
社研究所内

(72)発明者 高橋 敬蔵
東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会
社研究所内

(72)発明者 藤森 尚子
東京都墨田区文花2-1-3 花王株式会
社研究所内

Fターム(参考) 4C066 AA06 BB01 CC02 CC05 DD04
FF02 KK14
4C076 AA25 BB25 CC01 CC03 CC15
DD09F DD23D DD29Z DD38
FF61
4C094 AA06 DD06 EE08 EE16 GG07
4C206 AA01 AA02 CA14 MA02 MA05
MA33 NA08 ZA18 ZA59 ZB13